



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 95106430.4

[51]Int.Cl⁶

A61K 33/44

[43]公开日 1996年3月6日

[22]申请日 95.5.25

[30]优先权

[32]94.5.27 [33]JP[31]138070/94

[71]申请人 吴羽化学工业株式会社

地址 日本东京

[72]发明人 上原康夫 伊势道仁

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 罗才希 田舍人

C01B 31/10

权利要求书 1 页 说明书 9 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 治疗痔疾病的药用组合物

[57]摘要

本发明描述了包含粒径不大于 2mm 的球形活性炭的用于治疗痔疾病的药用组合物。

权 利 要 求 书

1. 用于治疗痔疾病的药用组合物，它包含粒径不大于2mm的球形活性炭。

2. 按照权利要求1的药用组合物，其中所述的球形活性炭按下述方法制备：将可得自石油基重质烃的多孔球形碳质物质在氧化性气氛中进行热处理，并再将如此获得的物质在对碳惰性的气氛中进一步进行热处理。

3. 按照权利要求1的药用组合物，其中所述的球形活性炭的比表面积为 $500-2000\text{m}^2/\text{g}$ ，在孔半径范围不大于 80\AA 下测定比孔容为 $0.2-2.0\text{ml/g}$ 。

说 明 书

治疗痔疾病用药用组合物

本发明涉及包含球形活性炭的用于治疗痔疾病的药用组合物。

痔疾病是肛门损害的总称。从直肠至肛门及其邻近区域会发生许多类型的损害，例如肛周痿，皮赘，肛周脓肿，肛门裂，肛门瘙痒和脱肛。痔患者的主诉是便秘、肿胀、出血、瘙痒和疼痛。

痔疾病的代表性实例是肛周痿和痔。肛周痿是形成在肛门管(anal tract)中或周围的痿管。通常是指主要由非特异性细菌感染引起的症状。在大多数情况下，肛周痿用药疗法是不能治愈的，要治愈一般必须进行根治手术。

痔是肛门区静脉丛的血管曲张样扩张。由于多种原因例如排便时用力、便秘、妊娠、气喘、长时坐式工作、饮酒等，肛门区的静脉丛反复充血，而逐渐形成痔。根据侵害发生的部位将痔大致分为两类：内痔和外痔。痔的临床症状是肿块形成、出血、炎症和疼痛。根据症状，采取适当的药疗法治疗痔。但若药疗法不能得到令人满意的效果，则对病人实施适当的手术。

痔疾病用药物包括栓剂、油膏剂和内服药。痔疾病用栓剂和油膏剂含有止痛/消炎剂、止血剂、收敛剂、消毒剂等，并含有作为主要成分的肾上腺皮质激素、紫草(lithospermum)根提取物，氢化可的松类、盐酸吗啡、东莨菪(Scopolia)根茎/鸦片(opium)提取物、鞣酸、可待因，东莨菪提取物/鞣酸等。内服药包含paraphlecbon、乙基三苄基葡萄糖呋喃糖甙等作为主要成分，期望起到消除便秘、使血液循环正常化及消除局部炎症的作用。

然而却没有什么用于治疗痔疾病的有效药物，要治愈肛周痿疾

病，通常需要根治手术，这往往会给病人带来极大的痛苦。因此需要开发出对痔疾病有效的治疗剂。

本发明人对痔疾病用有效治疗剂（它与用于痔疾病的常规药物不同）进行了深入的研究，结果发现，口服球形活性炭对痔疾病能产生显著的疗效。球形活性炭通常用作慢性肾衰竭用口服治疗剂，但从未有过用这样的球形活性炭作为痔疾病的治疗剂的报道。由此，本发明人的上述发现被认为是基于新观念的意想不到的事实。基于以上发现完成了本发明。

本发明的目的是提供用于治疗痔疾病的治疗剂，它显示极佳的疗效，且不产生便秘和其它不利的副作用。

为达到以上目标，本发明的第一个方面是提供用于治疗痔疾病的治疗剂，它包含粒径不大于2mm的球形活性炭。

本发明的第二个方面是提供治疗痔疾病用治疗剂，它包含粒径不大于2mm并由下述方法制得的球形活性炭：将得自石油基的重质烃（石油沥青）的多孔球形碳质物质在氧化性气氛中进行加热处理，并将如此获得的物质在对碳惰性的气氛中进一步加热处理。

本发明的第三个方面是提供包含球形活性炭的治疗痔疾病用治疗剂，所述球形活性炭的粒径不大于2mm，比表面积为 $500-2000\text{m}^2/\text{g}$ ，在孔半径范围不大于 80\AA 下测定的比孔容为 $0.2-2.0\text{ml/g}$ 。

按照本发明用作痔疾病治疗剂的活性成分的活性炭是粒径为 $0.05-2\text{mm}$ 、优选 $0.1-1.0\text{mm}$ 并可内服而用于医疗用途的球形活性炭。当球形活性炭的粒径小于 0.05mm 时。一旦服用了这样的球形活性炭，则可能产生有害的副作用例如便秘等；若球形活性炭的粒径大于 2mm ，这样的球形活性炭，不仅病人难以服用，而且起效慢。

用在本发明中的球形活性炭最好是具有强吸附性。为此，球形活

性炭优选比表面积为 $500-2000\text{m}^2/\text{g}$ 的球形活性炭，该比表面积按照甲醇吸附法用自动吸附计测定。

为制备用于本发明的球形活性炭，可以使用易得的适宜的原材料例如锯屑、煤、椰子壳粉、石油或煤沥青，或有机合成高聚物质。球形活性炭采用将原材料炭化并将得到的炭活化的方法来制备。可以使用多种活化法例如蒸汽活化法，化学活化法，空气活化法，二氧化碳活化法等。

可用于本发明的球形活性炭的实例有由碳质粉末制得的颗粒状球形活性炭、由煅烧树脂制得的球形活性炭和可由石油基重质烃（石油沥青）获得的球形活性炭。球形活性炭与粉末状活性炭相比，其优点在于：球形活性炭服用时不散逸，而且即使连续服用也不会导致便秘，因而适于作为按照本发明的药用组合物的活性成分。

在所述球形活性炭中，优选可得自石油基重质烃（石油沥青）的并且是均匀的球形颗粒的那些。

由碳质粉末制得的颗粒状活性炭可以这样获得：将碳质粉末材料用粘合剂例如焦油或沥青制成微球形颗粒，将得到的颗粒在惰性气氛中于 $600-1000^\circ\text{C}$ 加热处理使其炭化，并将得到的炭颗粒活化。多种方法可用于炭颗粒的活化，例如蒸汽活化法，化学活化法，空气活化法和二氧化碳活化法。例如蒸汽活化法在蒸汽气氛中于 $800-1100^\circ\text{C}$ 进行。

由煅烧树脂制得的球形活性炭例如按日本专利申请公告（KOKOKU）第61-1366号中所述的方法制备。例如将缩合或加聚型热固性预聚物与固化剂、固化催化剂、乳化剂等混合，将得到的混合物在水中搅拌而乳化并反应，同时在室温或加热下继续搅拌。反应体系先处于悬浮液状态，在进一步搅拌时，产生热固性树脂的球形产物。将该产物回收并在不高于 500°C 的温度下在惰性气氛中加热使其炭化，并用上

述方法将得到的球形炭产物活化。

可由石油沥青获得的球形活性炭可例如采用如下所述的方法来制备。

在第一个方法中，例如按日本专利公告(KOKOKU) 第51-76号(相应于美国专利3917806) 和日本专利申请公开(KOKAI) 第54-89010号(相应于美国专利4761284) 所述，使流点为50-300℃的石油沥青成为熔融状态的球形颗粒，然后用氧将其不熔性化，在惰性气氛中于600-1000℃炭化，并在850-1000℃下在蒸汽气氛中活化。炭化和活化可通过选择合适的气氛同时完成。

按照第二个方法，例如按日本专利公告(KOKOKU) 第59-10930号(相应于美国专利4420443) 中所述，使流点不低于160℃的石油沥青成为线状，压碎，放至热水中形成球形颗粒，用氧将其不熔性化，然后按与上述第一方法相同的方法炭化和活化。

按照上述第一或第二方法获得的球形活性炭颗粒的粒径为0.05-2.0mm，优选0.1-1.0mm；比表面积为500-2000m²/g，优选1000-2000m²/g。

此外，在将活性炭作为按照本发明的药用组合物的活性成分时，还可以使用可经氧化和还原处理得到的球形活性炭。

作为用于进行氧化和还原处理的原材料的球形活性炭材料可以是可得自石油沥青的多孔球形的碳质物质、可得自碳质粉末的颗粒状炭或可得自煅烧树脂的球形炭，但优选可得自石油沥青的多孔球形的碳质物质。

作为高温下氧化和还原处理的方法，可以日本专利公告(KOKOKU) 第62-11611号(相应于美国专利第4681764号) 中所述的方法为例。

高温氧化处理是在高温例如300-700℃下在含氧的氧化性气氛中进行的热处理。作为氧源，可以使用纯氧，氧化氮和空气。高温还原

处理是在高温例如700-1100℃下在对碳惰性的气氛中进行的热处理。
对碳惰性的气氛可以通过使用氮气、氩气、氦气或其混合物来形成。

氧化处理优选在氧含量为0.5-25%(体积)、更优选3-10%(体积)的气氛中在300-700℃、更优选400-600℃温度下进行。还原处理优选在惰性气氛中在700-1100℃、更优选800-1000℃温度下进行。

在制备自可由石油沥青获得的多孔球形碳质物质可获得的球形活性炭时,优选的是:氧化处理在350-700℃温度下在氧化性气氛中进行,然后在800-1000℃温度下在对碳惰性的气氛中进行热处理。

更详细地讲,制备自可由石油沥青获得的多孔球形碳质物质可获得的球形活性炭的方法包括如下步骤:

(1) 将H/C比率为0.45-0.80且流点为100-300℃的石油基重质烃(石油沥青)(其中不均匀分布的各向异性区域的存在在偏振光显微镜下未被观察到)与芳烃例如苯和萘混合;

(2) 将得到的混合物分散在含表面活性剂的100-180℃的热水中,同时搅拌得到的分散液以形成其颗粒;

(3) 将得到的分散液冷却至室温后,通过过滤分出如此形成的颗粒;

(4) 通过用有机溶剂例如己烷和甲醇萃取除去含在颗粒中的芳烃;

(5) 使经如此萃取处理的颗粒与氧化性气流接触以进行颗粒的氧化(不熔性化);

(6) 将如此不熔性化的颗粒在能与碳反应的气流例如蒸汽和二氧化碳气流中在800-1000℃下加热(炭化和活化);

(7) 将如此获得的多孔球形碳质物质在350-700℃温度下在含0.5-20%(体积)氧的气氛中进行热处理;和

(8) 将如此获得的物质在800-1000℃温度下在对碳惰性的气氛

中进一步进行热处理。

所述的经受了氧化和还原处理的球形活性炭的粒径为0.05-2.0mm，优选0.1-1.0mm；比表面积为500-2000m²/g，优选1000-2000m²/g；在孔半径范围不大于80Å下测定的比孔容为0.2-2.0ml/g。

作为通过使衍生自石油沥青的多孔球形碳质物质经受氧化和还原处理获得的球形活性炭的实例，可举出作为口服治疗剂用于慢性肾衰竭的KREMEZIN(Kureha Chemical Industries Co., Ltd. 制造)。

KREMEZIN是按日本专利公告(KOKOKU) 第62-11611号(相应于美国专利第4681764号) 公开的方法制造的球形活性炭，其粒径为约0.2-0.4mm，是均匀的球形颗粒(它不是通过将碳粉制粒而制得的球形颗粒)。

KREMEZIN是一种可商购得的用作慢性肾衰竭的口服治疗剂的球形活性炭，并且是可用在本发明中的球形活性炭之一。当将其给痔病病患者口服时，能十分令人惊讶地观察到该球形活性炭的明显的治疗作用——能使该病得到显著改善。此外，服用该球形活性炭后无诸如便秘之类的副作用产生。由这些事实看来，可以认为包含所述球形活性炭作活性成分的本发明的药用组合物可用作治疗痔疾病的治疗剂。

由急性毒性试验的结果，测得按照本发明的球形活性炭的LD₅₀不高于5000mg/kg。而且在进行了两周后的解剖实验中以及在对外观和内脏的观察中，既未发现值得注意的异常，也未见到任何可看得出的毒性症状。此外，在亚急性毒性试验中，未观察到任何能看得出的可归因于服用该样品的异常的毒性症状。这些事实证明了按照本发明的球形活性炭的非常高的安全性。

按照本发明的痔疾病用药用组合物可用于人和哺乳动物，优选口服。该药用组合物的剂量取决于服用的受治疗者(人或哺乳动物)、其年龄、个体差异、病情及其它因素。对人来说，药用组合物的剂量

(按球形活性炭的量计) 一般为每天0.2-20g、优选1-10g。该剂量可根据病情适当增加或减小。而且, 按照本发明的药用组合物的日剂量可一次服用或分几次服用。

球形活性炭可以其原形或以药用制剂的形式服用。在前一情况下, 可将活性炭悬浮在饮用水中形成便于服用的浆液。

包含活性炭的药用制剂可以采取多种形式例如颗粒剂、片剂、糖衣片、胶囊、条剂(stick)、分包包装剂(divided package)、悬浮剂等。若是胶囊, 它可能不一定是通常所用的明胶胶囊, 可能偶有需要使用肠溶胶囊。若该组合物以颗粒剂、片剂或糖衣片形式来使用, 则这样的颗粒剂或片剂必须是在内脏中能够释放成为球形活性炭颗粒的本来的形式。球形活性炭在药用组合物中的含量通常为1-100% (重量)。在本发明中, 包含球形活性炭的药用制剂的优选形式是胶囊、条剂和分包包装剂。在这些制剂中, 球形活性炭以其原形被装在胶囊中或被装在容器内。

胶囊可以通过例如将200mg球形活性炭装入明胶胶囊中来获得。

条剂可以通过例如将2g球形活性炭装入由层压薄膜构成的条形物中并将该装好的条形物热封来制得。

本发明的口服药用组合物对痔疾病显示出明显的治疗作用。

实施例

在下列实施例中更详细地解释了本发明, 但应当明白, 本发明的范围不受这些实施例所限。

制备实施例(球形活性炭的制备)

将300g H/C比率为0.55、流化点为220℃且在偏光显微镜下未观察到局部存在的各向同性区域的石油基重质轻(石油沥青)和100g萘引入装有搅拌器的高压釜中, 并将得到的混合物在180℃温度下进一步充分混合。向如此获得的液体混合物中加入1200g 0.5%的聚乙烯

醇水溶液。然后将得到的混合物在140℃温度下剧烈搅拌30分钟，并在搅拌下冷却至室温，形成球形颗粒的分散液。将其中的球形颗粒分出后，将得到的球形颗粒在萃取器中用己烷处理以除去包含在颗粒中的苯，并用空气气流干燥。将如此获得的球形颗粒在流化床中用热空气流以25℃/小时的速率加热至300℃并在该温度下保持2小时。将得到的球形颗粒在流化床中用蒸汽加热至900℃，并在该温度下保持2小时，得到球形碳质颗粒。

将得到的球形碳质颗粒在含有3%(体积)氧的气氛中加热至610℃，并在相同气氛下于相同温度保持3小时。然后将该处理过的球形碳质颗粒再在氮气气氛中加热至940℃，然后于相同温度在相同气氛中保持30分钟，得到球形活性炭(通过使由石油基重质烃(石油沥青)制得的球状多孔颗粒状碳质物质经受高温氧化和还原处理得到球形颗粒状活性炭，粒径约为0.2-0.4mm)。

得到的球形活性炭是均匀的、基本上完全的球形颗粒，颗粒直径约为0.2-0.4mm，比表面积为1520m²/g，在孔半径范围不大于80Å下测定的比孔容为0.72ml/g。

试验例(关于制备实施例中获得的球形活性炭的毒性试验)

在通过给大鼠(Cpb: WU, Wistar-Random)口服进行的所述球形活性炭的急性毒性试验中，按照Guidelines for Toxicity Studies of Drugs(日本政府健康福利部(Ministry of Health and Welfare)药政局(Pharmaceutical Affairs Bureau)的第118号通知，1984年2月15日)，即使在最大剂量(以5000mg/kg用于雄性和雌性大鼠)仍未观察到任何异常。

实施例1(对痔疾病的作用)

将含有200mg在制备实施例中获得的球形活性炭的胶囊给一个患有慢性肾衰竭和低位肌间肛周瘻的病人(女性，52岁)以每日30粒胶

囊的比率服用。在开始服用后第2周内，病情例如肛周痿和自觉症状被认为得到显著改善，未导致便秘。这样的肛周痿的显著改善用常规治疗法是不可能达到的。

实施例2(对伴有肛门部疼痛的痔疾病的作用)

将含有200mg在制备实施例中获得的球形活性炭的胶囊给一个并发有腹泻、发热和肛门部疼痛的低位肌间肛周痿患者(男性，21岁)以每天30粒胶囊的比率服用，在开始服用后的第10天，发现腹泻和肛门部疼痛改善，同时低位肌间肛周痿好转，未导致便秘。从而肛门部损害减至1/4。病人的进展令人满意。